

85-185502/31  
LAB PHARM BIOSTABIL

B04

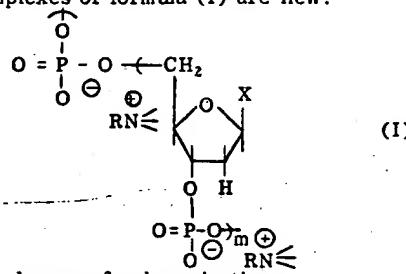
PHAR- 19.12.83  
\*FR 2556-727-A

19.12.83-FR-020272 (21.06.85) A61k-31/80 C07h-21/04

New DNA complexes with quat. ammonium ions - with bactericidal and wound healing properties

C85-080950

Highly polymerised DNA-quat. ammonium complexes of formula (I) are new:



m = degree of polymerisation;  
each X = residue of adenine, cytosine, guanine or thymine;  
RN+ = RNMe, or

B(4-B4A, 7-D4, 10-A22, 12-A1, 12-A7) 4

062



R = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Me;

n = 6-15, pref. 11-13.

Pref. (I) have DNA: quat. ammonium wt. ratio 1:0.5-1.

#### USE/ADVANTAGES

(I) have very high wound-healing activity, even in cases where the wound is infected (since they retain the bactericidal properties of the quat. ammonium component). (I) have LD<sub>50</sub> over 10 g/kg in rats.

#### PREPARATION

DNA and a quat. ammonium salt are reacted in presence of water at 60°C, then (I) pptd. by adding a water-miscible low mol. wt. polar solvent.

#### FORMULATIONS

A cream comprises (I) 5 g; sorbitan monostearate 2.5 g; polyoxyethylene sorbitan monostearate 2.5 g; glycerol

FR2556727-A+

© 1985 DERWENT PUBLICATIONS LTD.

128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England

US Office: Derwent Inc. Suite 500, 6845 Elm St. McLean, VA 22101

Unauthorised copying of this abstract not permitted.

stearate 5 g; vaseline 7.5 g; glycerine 6.5 g and pure water 71 g.

EXAMPLE

30 g Na salt of highly polymerised DNA were dissolved in 1 l water at 60°C, then mixed with 220 ml aq. soln. contg. 22 g lauryltrimethylammonium chloride. The mixt. was stirred for several hr., then 1 l EtOH stirred in at 60°C.

The prod. was filtered off, pressed, dried and ground to a white powder, slightly soluble in water.(8pp1251EDDwgNo0/0)

FR2556727-A

© 1985 DERWENT PUBLICATIONS LTD.  
128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England  
US Office: Derwent Inc. Suite 500, 6845 Elm St. McLean, VA 22101  
*Unauthorised copying of this abstract not permitted.*

## (12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 19 décembre 1983.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 25 du 21 juin 1985.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(54) Nouvelles compositions thérapeutiques à base d'ADN à haut poids moléculaire et leur procédé de préparation.

(57) La présente invention est relative à de nouvelles compositions thérapeutiques à base d'ADN.

Ces compositions sont constituées par le complexe ADN hautement polymérisé-ammonium quaternaire.

Application à la cicatrisation des plaies.

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES BIOSTABIL EX SARL - FR.

(72) Inventeur(s) : Pierre Flecchia.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Cabinet Ores.

FR 2 556 727 - A1

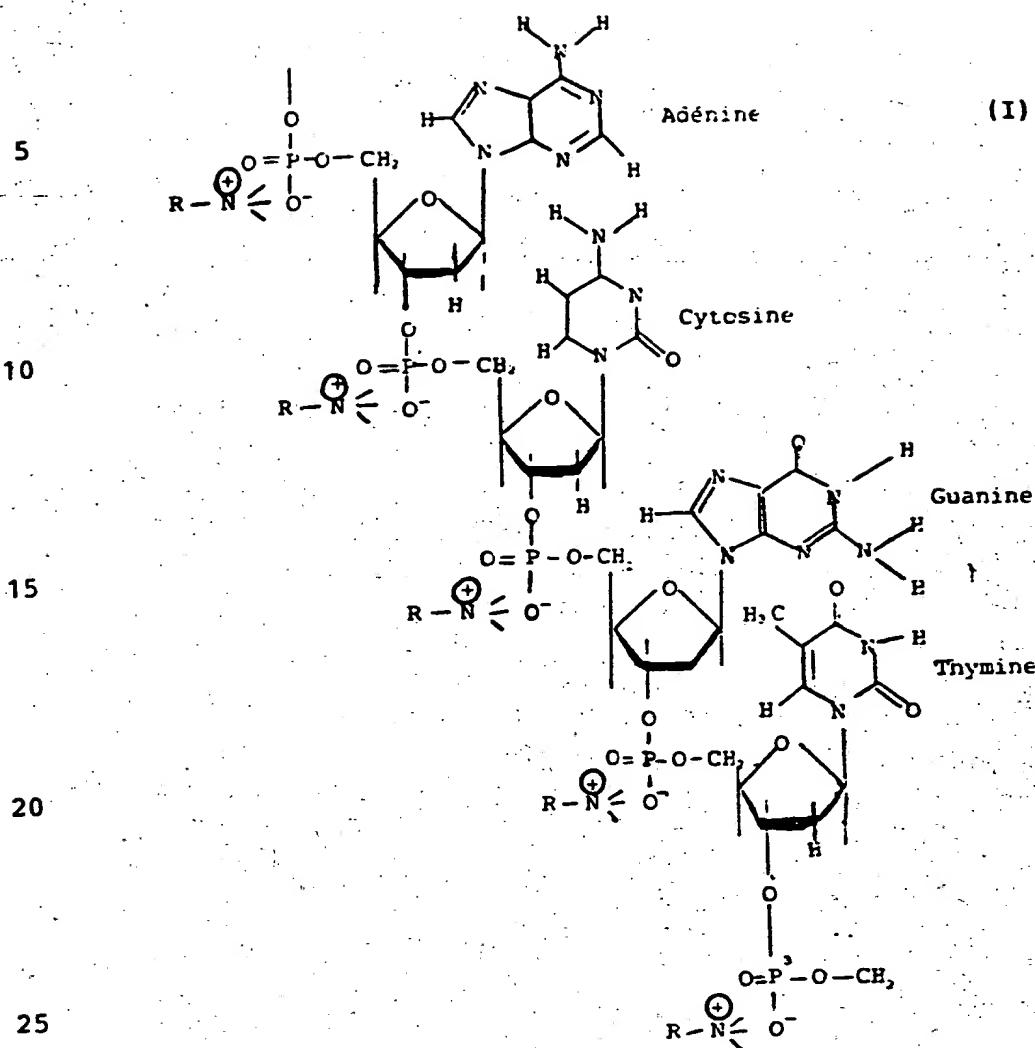
D

La présente invention est relative à de nouvelles compositions thérapeutiques à base d'A.D.N. à haut poids moléculaire.

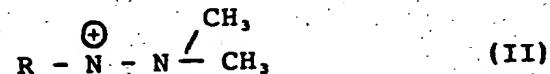
Il est connu que l'acide désoxyribonucléique à haut poids moléculaire et notamment les gels aqueux d'A.D.N. ont une action cicatrisante largement mise en évidence tant sur l'animal que sur l'homme. Aussi, de très nombreux Chercheurs et médecins ont décrit les remarquables résultats de l'A.D.N. tant dans le traitement des plaies cornéennes (DOINA POPA 10 DI POPA "Bull. de la Soc.d'Ophtalmologie 1978) et (P.PAYRUA et Coll. "Bull.des Sociétés d'Ophtalmologie de France", Juillet-Août 1961) que dans le traitement des ulcères de jambe (R.VIEVILLE, "Soc.Française de Phlébologie, Janvier 1968, p.1-9) et dans le traitement des artériopathies périphériques 15 (J.NATALI et Alia, "Informations thérapeutiques" n°4, Tome V 1967, p.1-7), etc...

La Demanderesse qui a une grande expérience de préparation et de l'utilisation de l'A.D.N. hautement polymérisé a réussi à mettre au point une nouvelle composition à base 20 d'A.D.N. hautement polymérisé d'un pouvoir cicatrisant particulièrement élevé et ceci même lors de supuration des plaies atones.

La présente invention a pour objet une nouvelle composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle est 25 constituée par un complexe A.D.N.-ammonium quaternaire de formule générale I ci-après :



$R-N^+$  représente l'ammonium quaternaire de formule générale :  $\text{CH}_3$



30 ou :  $\text{R}-\text{N}^+ \text{C}_6\text{H}_5$  CH (III)

dans lesquelles :

R désigne le groupe alkyle :  $-\bar{C}H_2\bar{J}_n-CH_3$ ,  
35 où n est compris entre 6 et 15 et de préférence entre  
11 et 13

La Demanderesse a pu constater de manière surprenante la facilité avec laquelle l'A.D.N. hautement polymérisé donne des complexes avec des ammoniums quaternaires sans dénaturation de la structure polymérisée. Ces complexes non 5 seulement conservent l'excellente action bactéricide (recherchée notamment pour s'opposer à la supuration des plaies atones) des ammoniums quaternaires, mais encore leur pouvoir cicatrisant augmente par rapport à celui de l'A.D.N. employé seul.

10 Conformément à la présente invention, le rapport pon- déral A.D.N./ammonium quaternaire dans le complexe est compris entre 1:0,5 à 1:1.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation du complexe A.D.N.-ammonium quaternaire caractérisé en ce que l'on met en présence dans l'eau à une température voisine de 60°C, l'A.D.N. et l'ammonium quaternaire et en ce que l'on précipite le complexe formé par addition d'un solvant polaire de bas poids moléculaire, miscible à l'eau.

20 Outre les dispositions qui précédent, l'invention comprend encore d'autres dispositions qui ressortiront de la description qui va suivre.

La présente invention vise plus particulièrement l'utilisation des nouveaux complexes A.D.N.-ammonium quaternaire en tant que cicatrisants ainsi que les compositions thérapeutiques à base du complexe conforme à la présente invention.

30 L'invention pourra être mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de préparation et de formulation, ainsi qu'à un compte-rendu d'activité pharmacologique.

Il doit être bien entendu, toutefois, que les différents exemples et compte-rendu sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, mais n'en 35 constituent en aucune manière une limitation.

1. EXEMPLE DE PREPARATION

30 g de sel de sodium d'A.D.N. hautement polymérisé sont mis en solution dans un litre d'eau portée à 60°C. On agite, puis on verse 220 ml d'une solution aqueuse contenant 22 g de chlorure de lauryltriméthylammonium. On agite quelques minutes puis on ajoute, toujours sous agitation et à 60°C, un litre d'alcool éthylique. Le complexe précipité est filtré, essoré et séché. Après broyage, il se présente sous forme d'une poudre blanche faiblement soluble dans l'eau.

10 2. EXEMPLES DE FORMULATION2a. Préparation d'une crème :

15	Complexe A.D.N.-ammonium quaternaire	5 g
	Monostéarate de sorbitane	2,5 g
	Monostéarate de sorbitane polyoxyéthylène	2,5 g
	Stéarate de glycérol	5 g
	Huile de vaseline	7,5 g
	Glycérine	6,5 g
	Eau purifiée	71 g

2b. Préparation d'une pommade grasse

20	Complexe A.D.N.-ammonium quaternaire	5 g
	Monostéarate de sorbitane	2,5 g
	Monostéarate de sorbitane polyoxyéthylène	2,5 g
	Alcool cétostéarylque	8 g
	Vaseline	15 g
25	Lanoline	3 g
	Myristate d'isopropyle	5 g
	Glycérine	5 g
	Eau purifiée	54 g

3. COMPTE-RENDU PHARMACOLOGIQUE

30 Le Tableau I ci-après résume les propriétés pharmacologiques et toxicologiques comparées de l'A.D.N. hautement polymérisé seul, de l'ammonium quaternaire seul et du complexe conforme à la présente invention.

TABLEAU I  
PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES

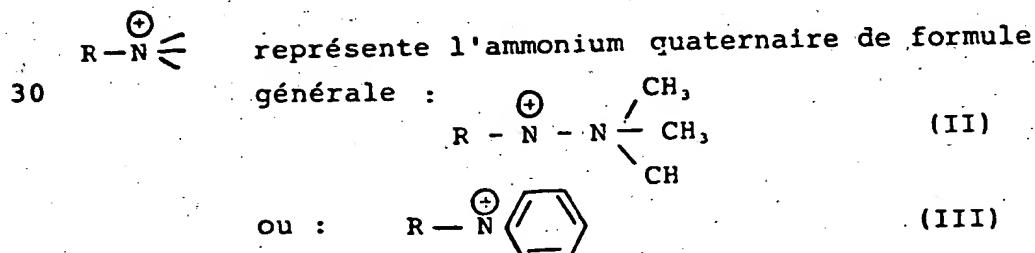
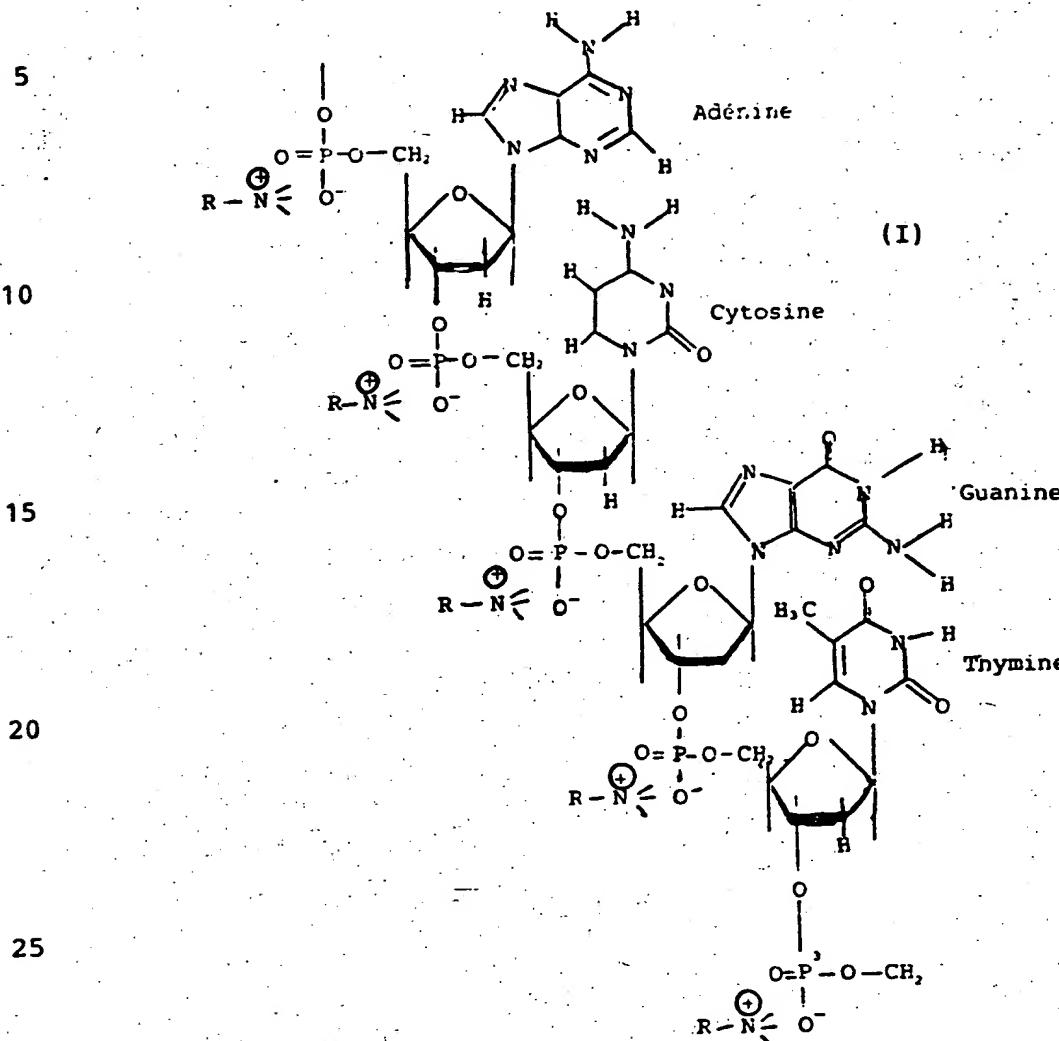
5	PRODUIT	Pouvoir cicatrisant	Pouvoir bactéricide	Pouvoir détergent	DL50 (rats)
	A.D.N.	++	0	0	> 10 g/kg
10	Ammonium quaternaire	0	++	++	1 g/kg
	Complexe conforme à la présente invention	++++	++	0	> 10 g/kg

Il résulte de la description qui précède que les compositions conformes à l'invention ont un pouvoir cicatrisant remarquable. Les produits testés sur une dizaine de volontaires se sont montrés parfaitement tolérés.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écartez du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

## REVENDICATIONS

1. Complexe A.D.N. hautement polymérisé-ammonium quaternaire de formule générale I ci-après :



dans lesquelles :

R désigne le groupe alkyle :  $-\bar{CH_2}_n-CH_3$ ,  
où n est compris entre 6 et 15 t de préférence entre  
11 et 13;

5 2. Compositions thérapeutiques constituées par ou  
contenant le complexe selon la Revendication 1.

3. Compositions selon la Revendication 2, caracté-  
risées en ce que le rapport pondéral A.D.N./ammonium qua-  
ternaire dans le complexe est compris entre 1:0,5 et 1:1.

10 4. Procédé de préparation du complexe A.D.N.-ammonium  
quaternaire selon les Revendications 1 ou 2, caractérisé en  
ce que l'on met en présence dans l'eau à une température  
voisine de 60°C, l'A.D.N. et l'ammonium quaternaire et en  
ce que l'on précipite le complexe formé par addition d'un  
15 solvant polaire de bas poids moléculaire, miscible à l'eau.